Aus der Universitäts-Hautklinik zu Frankfurt am Main
(Direktor: Professor Dr. M. Schubert)

Der Einfluß des Natriumthiosulfats auf die Arsenausscheidung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin

der Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

Kurt Götte

aus Kruspis, Kreis Hersfeld

Oktober 1939

Dissertations-Druckerei F. W. Kalbfleisch, Gelnhausen

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt a. M.

Referent: Oberarzt Dozent Dr. med. habil. Neumann.

Korreferent: Dr. med. habil. Werner.

Dekan: Prof. Dr. Schmieden.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Das Natriumthiosulfat ($Na_2S_2O_3$) wurde 1802 von Queline entdeckt. Es kommt in der Natur sehr selten vor und wird auf verschiedene Weise dargestellt. Am wichtigsten ist die Methode von Vauqueline: Kochen wäßriger Lösungen von Natriumsulfit mit gepulvertem Stangenschwefel, sowie die Gewinnung aus dem in der zweiten Phase des Leblancschen Verfahrens anfallenden Calziumsulfits durch Umsetzung mit Natriumsulfat. Es fand zuerst in der Technik Verwendung und zwar als Fixiersalz in der Fotografie und in der Färberei.

Mitte des vorigen Jahrhunderts erschienen zahlreiche Veröffentlichungen über die Verwendungsmöglichkeiten des Natriumthiosulfats (NTHS) bei Tuberkulose, Typhus, Wochenbettfieber, abnormen Gärungsprozessen im Magen, Febrisintermittens, akuten Exanthemen, chronischen Hauterkrankungen, bei Wundeiterungen und Krätze in Dosen von 0,5—1,0 g innerlich (Liebreich und Langgaard). Außerdem wurde es auch äußerlich als Gurgelwasser bei Diphtherie in Lösungen von 5—10% empfohlen.

Als NTHS-Präparat benutzte ich das Shydril-Laves, das mir vom Lezinwerk, Dr. Ernst Laves, Hannover, freundlicherweise zur Verfügung gestellt wurde. Das NTHS wurde intravenös verabreicht und zwar jeweils eine Ampulle von 10 ccm, enthaltend 1 g Natriumthiosulfat.

Ende des 19. Jahrhunderts verschwinden diese Hinweise und das NTHS gerät in Vergessenheit. Die Franzosen waren die ersten, die bald nach dem Weltkrieg das NTHS wieder propagierten und es in Form intravenöser Einspritzungen verabreichten. In Deutschland fand die NTHS-Therapie keinen Eingang. Versuche mit NTHS wurden nicht gemacht und infolgedessen fand es bei uns auch bis in das letzte Jahrzehnt hinein fast keine therapeutische Anwendung.

Durch Ravaut wurde 1920 das NTHS als therapeutisches Mittel bei der Salvarsandermatitis eingeführt. Ebenso konnten Mc Bridge und Dennie an Hand zahlreichen Materials zeigen, daß sich die Dauer und Schwere der Arsenausbrüche unter Anwendung von NTHS verkürzten. Es erfolgte im Laufe mehrerer Wochen eine allmähliche Verminderung der Arsenausscheidung im Urin bis zu einem Punkte, an dem kein oder nur minimale Spuren von Arsen analysenmäßig nachgewiesen werden konnten. Diese Feststellung wurde von Joung und Mattice, außerdem von Weismann und von Moore in seinem Lehrbuch „Von der Behandlung der Syphilis" bestritten. Sulzberger und Goodman gingen soweit, zu behaupten, das NTHS vermindere die Arsenausscheidung, wofür die Tatsache zeuge, daß NTHS bei der Behandlung von Arsenintoxikationen therapeutisch wenig nütze. Diese Gegner der NTHS-Therapie stützten ihre

Schlüsse auf die Beobachtung von nur 4 Patienten, bei allen denen es fraglich war, ob überhaupt Arsen als äthiologischer Faktor ihrer Erkrankungen anzusprechen sei.

Ayres und Andersen bewiesen nun in den letzten Jahren, daß das NTHS als Ursache einer wachsenden Ausscheidung von Arsen im Urin angesehen werden könne. Sie stellten Untersuchungen an 49 Kranken an; und zwar untersuchten sie den Urin dieser Kranken, die unter Arsenbehandlung standen, kurz vor und nach der Injektion von 10 ccm 10%iger Natriumthiosulfatlösung, wobei sich zeigte, daß es bei 80% zu einer vermehrten Arsenausscheidung kam, die eine 10—100fache Höhe erreichte und oft im weiteren Verlauf noch zunahm. Sie folgerten daraus, daß die NTHS-Behandlung bei Arsenvergiftung als gerechtfertigt angesehen werden muß. Sie zeigten weiterhin, daß schon physiologisch eine geringe Arsenausscheidung besteht, daß also leichte Hauterkrankungen nicht sofort auf Arsen als auslösende Ursache zurückzuführen sind, wenn im Urin kleine Arsenmengen gefunden werden. Sie wandten folgende Methode an: Der Urin des Patienten wurde für 24 Stunden in einem sterilen Glas aufgefangen, dergestalt, daß kein Metall, das möglicherweise Arsen enthielt, mit dem Urin in Berührung kam. Sodan erfolgte die intravennöse Injektion von 1 g NTHS in 10 ccm aqua dest. Der Urin der nächsten 24 Stunden wurde in derselben Weise wie in der Vorperiode gesammelt. So enthielt also das zweite Glas die Menge von Arsen, die durch die Injektion des NTHS und durch den Urin ausgeschieden wurde. Ihre Analysenmethode, die sie nicht genau angeben, scheint auf dem Sanger-Blacksch'schen Verfahren zu basieren. Mit wenigen Ausnahmen hatten die Versuche gezeigt, daß unmittelbar nach einer einzelnen Einspritzung von NTHS ein merkbares Anwachsen der Arsenausscheidung auftrat.

Manche Forscher haben die Notwendigkeit der Verwendung von frischen Natriumthiosulfatkristallen zur Einspritzung betont. Die Autoren fanden jedoch, daß dies nicht unbedingt notwendig sei, daß sie mit jeder Art von NTHS-Salzen die gleichen Erfolge erzielten.

Wenn auch in Deutschland das NTHS schon immer wieder einmal zu therapeutischen Zwecken benutzt wurde, so zeigte sich doch erst das richtige Interesse in neuerer Zeit durch ein schnelles Anwachsen der Literatur.

Im Jahre 1923 führten E. Hoffmann und H. Th. Schreus eine Dosierung des NTHS bei Salvarsandermatitis (1. Tag 0,3; 2. Oag 0,45; 3. Tag 0,6; 4. Tag 0,9; 6. Tag 1,2; 8. Tag 1,8 jeweils in 10 ccm Wasser intravenös).

Bei Hoffmann findet sich die später verschiedentlich widerlegte Ansicht, daß der Heileffekt des Salvarsans durch die gleichzeitigen NTHS-Gaben herabgesetzt werden könne. Dieser Ansicht widersprechen u. a. Bogdanoff und Tereschkowitsch. Armuzzi sah keine Recidive der Dermatitis bei Wiederaufnahme der Salvarsantherapie. Busman und Woodburne konnten einen Kollaps nach Altsalvarsan gut mit NTHS und Adrenalin beeinflussen. Halliday und Sutherland sowie

Kuhn und Rese, desgleichen Hartung wiesen auf den guten unterstützenden Einfluß täglicher intravenöser Injektionen von NTHS bei Leberschädigungen durch Salvarsan hin. Ullmann gab zur Unterstützung der intravenösen Injektionen NTHS auch rektal (1,2 g in Wasser) und per os (2mal tägl. 1 g). Schaffer weist darauf hin, daß NTHS lediglich dann eine ausgezeichnete Wirkung hat, wenn es sehr frühzeitig gegeben wird (innerhalb der ersten 24 Stunden nach Erscheinen des Exanthems). Mc Bridge heilte eine Enzephalitis nach Arsphenamin bei einem 4jährigen Knaben, Werner eine Polyneuritis nach Arsenintoxikation durch NTHS. Eine gute Beeinflussung einer Sklerodermie nach Arsen sahen Myers, Marples, Groehl und Throne ebenfalls durch NTHS. Krätzer berichtet sogar über die Heilung eines Raynaud'schen Gangräns der Zehen und Finger nach Arsenvergiftung durch intravenöse Injektion von NTHS. Eine Reihe von Autoren empfehlen Lösen des Salvarsans in NTHS (Hübschmann, Kerl, Ramis, Iwakiri, Murayama sowie Riccon und Bogage). Ueber ausgesprochene Mißerfolge in der Behandlung von Arsendermatitiden mit NTHS äußern sich Belding, David und Goldman.

Eine sehr ausführliche Zusammenstellung der einschlägigen Literatur findet sich bei Wendt, dem ich teilweise die Schrifttumsquellen verdanke.

Diese verschiedenen, sich teilweise widersprechenden Literaturangaben veranlaßten mich, einige grundlegende Untersuchungen über die Ausscheidung des Arsens im Urin nach NTHS-Gaben anzustellen. Ich ging dabei von der Ueberlegung aus, daß vor jeder Beurteilung irgendwelcher Versuchsergebnisse die physiologischen Grundlagen geklärt sein müßten.

An zahlenmäßigen Angaben fand ich folgendes Arsengehalt nach Rothermund-Richter im Gesamtblut 0,083 mg%, im Menstrualblut 0,028 mg%, in der Schilddrüse 0,75 mg% und in der Brustdrüse 5,13 mg%.

Meine Analysen wurden nach folgender Methode ausgeführt: 50 ccm Harn werden mit 10 ccm rauchender Salpetersäure bis zur Syrupdicke eingedämpft. Der Syrup wird mit je 2 g $NaNO_3$ und KNO_3 in einer Quarzschale auf offener Flamme bis zu einer glashellen Schmelze gebracht. Nach Erkalten wird diese nunmehr feste Masse mit 8 ccm conc. H_2SO_4 erhitzt, bis alle braunen nitrosen Gase verschwunden sind und nur noch weiße Schwefelsäuredämpfe aufsteigen. Die erkaltete Schmelze wird nun mit 35 ccm aq. dest. quantitativ in den Zersetzungsapparat überführt. Hier wird aus Zn und der eingeführten Schwefelsäure Wasserstoff in statu nascendi erzeugt, der mit dem in Freiheit gesetzten Arsen Arsenwasserstoff AsH_3 bildet. Als Katalysator dient ein Palladiumblech, als Zusatz eine Messerspitze Stannochlorid. Auf das Zersetzungsgefäß ist in einer dünnen Glasröhre ein mit $HgCl_2$ präparierter Papierstreifen aufgesetzt, der durch das aufsteigende AsH_3 bräunlich-gelb gefärbt wird. Diese Färbung basiert auf folgender Reaktion;

$$AsH_3 + 3\ HgCl_2 \qquad AsCl_3 + 3\ HgCl + 3H.$$
$$AsCl_3 + HgCl \qquad As(HgCl_4) = \text{gelb.}$$

Zwischen dem $HgCl_2$-Streifen und dem eigentlichen Zersetzungsapparat sind 2 Filter eingeschaltet, deren erstes einen Wattepfropfen in 1%iger und deren zweites ein solcher in 5%iger Bleiacetatlösung ist.

Diese Methode liefert keine absolut genauen Werte. Von Bauer wird dazu angeführt, daß bei der feuchten Zersetzung des Urins mit HNO_3 eine Verflüchtigung des Arsens eintritt. Jedoch ist durch zahlreiche Kontrollversuche festgestellt, daß die Werte untereinander, also relativ zuverlässig sind.

Die Auswertung der Analysen geschah in der durch die Sanger-Black'sche Methode bekannten Weise. Ich stellte Lösungen von bekanntem Arsengehalt her, die genau wie die Urinproben analysiert wurden. Die Farbstreifen wurden proportional ihrem Arsengehalt graphisch aufgenommen und diese Werte zu einer Kurve verbunden, die es dann ermöglichte, die bei der Analyse der Urinproben gefundenen Farbhöhen durch Anlegen auf diese Normalkurve direkt in den Arsengehalt umzurechnen. Alle Werte sind als $NaAsO_2$ berechnet, weil ich zum Herstellen der Standardlösungen dieses Salz benutzte.

Trotz der Einwendungen von Bauer entschloß ich mich zu dieser Methode, die relativ genaue Werte liefert, da ich bei einigen anderen Analysenverfahren derartige technische Schwierigkeiten hatte, daß diese praktisch für mich nicht durchzuführen waren.

Von der eingeführten Arsenmenge, in diesem Falle Neosalvarsan, kann man keine direkten Schlüsse auf die ausgeschiedene Arsenmenge ziehen. Nach Bauer, der Versuche über die Arsenausscheidung mit Myosalvarsan machte und die Fäces und den Urin analysierte, tritt im Körper zunächst nach Injektion des Salvarsans eine Depotwirkung des Arsens ein, deren Ausschüttung sich über 4 Wochen erstreckt. Die Beobachtung der Depotwirkung wurde von Enderhill und Davis auch bei Neosalvarsan gemacht. Die vollständige Ausscheidung ist hierbei eine schnellere, welches durch die intravenöse Inkorporierung des Neosalvarsans bedingt ist, während das Myosalvarsan intramuskulär, bzw. subkutan appliziert wird. Nach Bernstein tritt nach Injektion von 0,3 g Neosalvarsan nach ungefähr 80 Stunden die vollständige Ausscheidung ein.

Wie schon die Amerikaner feststellten, ist die Ausscheidung von Arsen bei klinisch normalen Menschen von Tag zu Tag wechselnd, sodaß keine feste Norm angeführt werden kann. Dies kann ich durch meine Versuche bestätigen. Ich stellte zunächst einige Versuche an, die die Frage klären sollten, ob durch die Einspritzung von NTHS eine erhöhte physiologische Arsenausscheidung wirklich auftritt. Die Patienten, die den Urin zur Arsenbestimmung lieferten, waren Gonorrhoiker, die noch nie in ihrem Leben Arsenpräparate genommen hatten. Ich konnte tatsächlich nachweisen, daß mitunter schon im normalen Urin, mit der von mir angewandten Methode kleine Arsenmengen auffindbar sind, was sich mit den Angaben von Ayres und Andersen deckt.

Dieses physiologisch vorhandene Arsen kommt durch die Nahrungsaufnahme in den Körper. Primär nehmen es die Pflanzen aus dem Ackerboden auf. Es wurden von verschiedenen Forschern Größenordnungen von 1,3—0,06 mg% je nach Herkunft und Kulturzustand des Bodens gefunden. Eine weitere Quelle, die Arsen dem kultivierten Boden zuführt, sind die künstlichen Düngemittel, wovon insbesondere das Superphosphat bis zu 0,3% enthalten kann. Dieses ausschließlich durch die Wurzeln aufgenommene Arsen wird auf dem Umweg über die Pflanze auch dem Tierkörper zugeführt, auf welchen beiden Wegen es der Mensch aufnimmt. Als normaler Bestandteil des tierischen Organismus kommt Arsen in der Schilddrüse, in Haaren, Haut, Federn und Knochen vor und zwar nach H e f f t e r in einer Bindung an Nukleine.

In Abb. I habe ich, wie aus den Kurven hervorgeht, von 3 Patienten den Arsengehalt des Urins vor und nach NTHS-Injektionen dargestellt. Wie diese drei Kurven zeigen, ist nur bei einem dieser Patienten mit einer Methode Arsen im normalen Harn festzustellen. Patient 3 hat einen Normalwert von 0,15 mg. Nach der NTHS-Gabe springt er innerhalb von 12 Stunden bis auf 0,25 mg und erreicht nach 72 Stunden den Nullwert, den er auch für die folgenden 24 Stunden beibehält. Bei Patient 1 und 2 kommt es aber nach der NTHS-Spritze zu einer sofortigen Ausschwemmung von 0,17 mg, bzw. 0,10 mg Arsen, der innerhalb von 60 Stunden bei dem ersteren wiederum den Nullwert, bei dem zweiten diesen schon wieder nach 48 Stunden erreichte. Sodann wurde, wie die Kurven zeigen, diesen Versuchspersonen erneut eine NTS-Spritze gegeben. Hier zeigt Nr. 1 wiederum eine schnelle Reaktion innerhalb der ersten 12 Stunden bis auf 0,11 mg, die in den nächsten 36 Stunden auf den Nullwert zurückgeht. Patient Nr. 2 ist anscheinend reaktionsträger und spricht erst auf die 2. NTHS-Gabe mit einer Steigerung auf 0,12 mg an, die über 24 Stunden bestehen bleibt und nach 48 Stunden sogar einen Wert von 0,13 mg erreicht. Nach Abschluß des Versuchs, also nach 72 Stunden, ist die Versuchsperson noch nicht auf den Nullwert zurückgegangen. Bei Patient Nr. 3 handelt es sich um einen Mann, die beiden anderen sind weibliche Personen.

Die genaue Harnmenge ist aus jeder Kurve zu ersehen. Diese, die späteren und einige speziell zu diesem Zweck angestellte Versuche ergaben, daß die Arsenausscheidung nach NTHS nicht, wie manche amerikanische Autoren glauben, auf einer erhöhten Diurese beruht. Patienten bekamen während einiger Tage eine genaue Flüssigkeitsmenge und zwar 1200 ccm täglich. Nach einer Vorperiode von 48 Stunden, in der die Harnmenge ebenfalls wieder alle 12 Stunden gemessen wurde, erfolgte eine NTHS-Spritze. Dann wurde die Harnmenge wiederum über 120 Stunden festgestellt. Bei keinem dieser Versuche konnte eine diuretische Wirkung des NTHS ermittelt werden. Wenn die Arsenausscheidung im wesentlichen auf rein diuretischer Grundlage beruhte, müßte eigentlich jedes Diuretikum z. B. Salyrgan, in erhöhtem Maße arsenausschwemmend wirken. Versuche in dieser Richtung verliefen negativ, d. h. die Arsenausscheidung nahm nach Einverleibung des Diuretikums nicht zu.

Daß in der Tat enge Wechselbeziehungen zwischen NTHS und Arsen bestehen, zeigen die folgenden Kurven, unter denen zunächst Nr. 4 und 5 = Abb. II und III hervorzuheben sind. Die Versuchsanordnung ist dieselbe, wie die bei den ersten Kurven beschriebene. Die Vorperiode beträgt bei Patient 4 (weibl.) 48 Stunden. Der höchste Normalwert ist 0,26 mg. Am 3. Tag erhielt Pat. 0,45 g Neosalvarsan. Sie reagierte darauf in den nächsten 12 Stunden mit einem Anstieg auf 1,0 mg Arsen und fiel in den folgenden 96 Stunden auf 0,08 mg. Die folgenden 24 Stunden bringen wieder einen kleinen Anstieg auf 0,3 bzw. 0,28 mg. Dann erfolgte erneut dieselbe Salvarsangabe, gelöst nicht in Aq. dest., sondern in 10 ccm NTHS.

Hierbei möchte ich erwähnen, daß Ch. Flandin, G. Pommeau-Delille, J. Turiaf und J. Boyer einer Abhandlung über die Kombination von Salvarsan mit NTHS in der Therapie der Lues eine bessere Verträglichkeit des Salvarsanpräparats durch diese Mischung festgestellt haben. Noch erhöht wurde diese bessere Verträglichkeit, wenn sie folgende Technik anwandten: Lösen des Salvarsanpräparats in 1—2 ccm 10%iger NTHS-Lösung, Ansaugen von 10 ccm Blut aus der Vene und Wiederinjizieren. Nach dieser Anwendung wurden die sonst vorkommenden Beschwerden selten oder garnicht beobachtet.

Nach Einverleibung dieses Gemisches erreicht die Arsenausscheidung gegenüber der Ausschwemmung nach der ersten Salvarsangabe ohne NTHS eine fast 40%ige Steigerung und zwar bis auf 1,56 mg und sinkt im Laufe der nächsten 108 Stunden bis auf einen Wert von 0,4 mg, nachdem sie 12 Stunden vorher 0,26 mg erreicht hatte.

Es ist also festzustellen, daß nach 0,45 g Neosalvarsan im Laufe von 5 Tagen 4,61 mg Arsen ausgeschieden wurden und daß nach derselben Spritze in Kombination mit NTHS die Arsenausscheidung 6,04 mg betrug.

Abb. III zeigt dieselbe Versuchsanordnung wie die Kurve Nr. 4 in Abb. II. Es handelt sich hier um einen männlichen Patienten. Die injizierte Salvarsanmenge betrug 0,6 g. Die Vorperiode von 24 Stunden ergab Normalwerte von 0,12 — 0,16 mg Arsen. Der Versuch dauert nach jeder Spritze 6 Tage. Die höchste Zacke nach 12 Stunden erreicht den Wert von 1,34 mg und fällt bis zum Schluß der 6 Tage bis auf 0,26 mg, nachdem sie 48 Stunden vorher 0,16 mg erreicht hatte. Nach der Injektion der Kombination von Salvarsan und NTHS klettert die Kurve bis auf 2,46 mg, fällt wesentlich langsamer ab, hat nach 6 Tagen immer noch eine Höhe von 0,6 mg, hatte jedoch 36 Stunden vorher einen Tiefwert von 0,26 mg.

Hier beträgt die Gesamtausscheidung 15,6 mg Arsen; davon entfallen auf die Ausschwemmung nach Neosalvarsan 6,68 mg und auf die nach der Neosalvarsan-NTHS-Kombination 8,92 mg.

Inwieweit die Depotbildung des Salvarsans durch NTHS angegriffen wird, klärt vielleicht Kurve Nr. 6 = Abb. IV. Wiederum nach einer Vorperiode von 24 Stunden, in der kein physiologisches Arsen gefunden wurde, bekam der männliche Patient eine Kombinationsspritze von 0,6 g Neosalvarsan und NTHS. Der Ausschlag betrug nach 12 Stunden 1,82 mg und er-

reichte nach 144 Stunden einen Wert von 0,22 mg, hatte allerdings nach 96 Stunden schon einmal 0,16 mg erreicht. Am 7. Tag bekam Pat. 0,6 g Neosalvarsan gelöst in aq. dest. Der Anstieg beträgt nach 12 Stunden 1,42 mg, nach 24 Stunden 1,78 mg. Dann fällt die Kurve wesentlich langsamer und erreicht nach 132 Stunden ihren Tiefstwert von 0,22 mg und steigt in den nächsten 12 Stunden wiederum auf 0,46 mg an. Die Tatsache, daß die Kurve ihren Höchstwert erst nach 24 Stunden erreicht, ihr allmähliches Abfallen und die Gesamtausscheidung, die gegenüber der Kombinationsspritze um etwa 1 mg höher liegt, ist meiner Ansicht nach nur auf die Depotbildung des Neosalvarsans im Körper zurückzuführen. Außerdem nehme ich an, daß die Wirkung des NTHS nach der Kombinationsspritze auch in die neue Versuchsperiode noch hinüberwirkt und daß der Abstand zwischen den beiden Salvarsanspritzen zu kurz war. Deshalb stellte ich den gleichen Versuch nochmals bei einer weiblichen Patientin an und zwar dergestalt, daß die Neosalvarsandose kleiner gehalten war (0,45 g) und die Ausscheidungsweriode 120 Stunden dauerte. 12 Stunden nach der Kombinationsspritze erreicht die Kurve (Abb. V) 2,02 mg und ist nach den 120 Stunden auf 0,22 mg abgesunken. Jetzt erfolgt die erneute Salvarsanspritze in aq. dest. und hat nach 12 Stunden als Höchstwert 1,02 mg, der für 12 Stunden bestehen bleibt und nur mit einem kleinen Anstieg auf 0,56 mg nach 96 Stunden, nach 120 Stunden auf 0,18 mg regelmäßig abfällt. Die Gesamtausscheidung liegt mit NTHS 2,8 mg höher als ohne dieses Präparat. Um nun die Depotwirkung des Salvarsans zu zeigen, wurde nach einer Pause von 3 Tagen der Patientin nochmals NTHS injiziert. Die Ausscheidung in den nächsten 72 Stunden erreichte nach 48 Stunden den Höchstwert von 0,52 mg und betrug im Gesamten 2,22 mg. Nach abermals 3 Tagen Pause wird eine weitere NTHS-Spritze verabreicht. Hier klettert die Kurve nach 12 Stunden auf 0,76 mg, sinkt dann schnell ab und erreicht nach 60 Stunden nochmals einen Wert von 0,6 mg. Nach 72 Stunden wird der Versuch bei einem Stand von 0,14 mg abgebrochen. Die Gesamtmenge des bei diesem letzten Teilversuch ausgeschiedenen Arsens betrug 1,67 mg; dieses wäre als Beweis anzusehen, daß durch die wiederholten NTHS-Spritzen das Arsendepot im Körper weitgehend ausgeschwemmt ist. Die Höhe der Gesamtmengen des bei diesen Teilversuchen ausgeschiedenen Arsens spricht dafür, daß es sich nicht nur um physiologische Mengen handelt, sondern auch um das Arsen, welches durch die vorhergehenden Neosalvarsanspritzen in Höhe von 2 mal 0,45 g als Depot dem Körper zugeführt wurde.

Um nun zu zeigen, daß NTHS jedes Arsendepot energisch angreift, machte ich folgenden Versuch: der weiblichen Patientin Nr. 8 (Abb. VI) wurde ein Depot von 0,45 g Neosalvarsan gelöst in aq. dest. gesetzt. Nach 12 Stunden erreichte sie einen Wert von 0,82 mg, der im Laufe von 36 Stunden bis auf 0,24 mg fiel. Eine jetzt verabreichte NTHS-Spritze erzeugte nach weiteren 60 Stunden in langsamem Ansteigen einen Wert von 0,78 mg, der nach weiteren 12 Stunden auf 0,48 mg herabsinkt. Jetzt wird erneut NTHS injiziert. Dies bewirkt eine gleichbleibende Ausscheidung für die nächsten 24 Stunden, die in den folgenden 72 Stunden absinkt.

Bei einem Stand von 0,26 mg wird nochmals NTHS verabreicht und nun zeigt sich ein rapider Anstieg bis auf 0,9 mg in 24 Stunden. Wenn man bedenkt daß dieser Anstieg nach der 3. NTHS-Spritze erfolgt und daß dieser Wert höher liegt, als der Höchstwert 12 Stunden nach Salvarsangabe, so kann dieses nur als Angriff des NTHS auf das Arsendepot gewertet werden und zwar wird dieses bei wiederholten Spritzen stärker angegriffen als bei einmaliger Gabe. Innerhalb der nächen 48 Stunden sinkt die Kurve allmählich bis auf 0,18 mg. Nach 3tägiger Pause erzeugt eine erneute NTHS-Spritze nochmals einen Wert von 0,48 mg nach 24 Stunden, der aber jetzt schnell im Laufe von 36 Stunden bis auf 0,06 mg herabsinkt.

Zusammenfassung.

Es ergibt sich also aus meinen Versuchen, daß die von zahlreichen Autoren behauptete Wirkung des NTHS auf die Arsenausscheidung in der Tat besteht; und zwar:

1. ist schon eine erhöhte Ausschwemmung des physiologisch vorhandenen Arsens nach NTHS zu beobachten.

2. ist nach der Kombinationsspritze (NTHS + Neosalvarsan) die Ausscheidung von Arsen in meinen Versuchen im Durchschnitt um ca. 50% höher als nach alleiniger Gabe von Neosalvarsan in aq. dest. gelöst.

3. ist nach wiederholten NTHS-Spritzen eine gesteigerte Wirkung des NTHS auf das durch Neosalvarsan im Körper gesetzte Arsendepot im Sinne einer erhöhten Ausschwemmung festzustellen, so daß die Vermutung berechtigt ist, daß NTHS auch auf jedes andere durch Arsenpräparate gesetzte Depot mobilisierend wirkt.

4. Es konnte jedoch die Behauptung, daß die Arsenausschwemmung nach NTHS lediglich auf einer Diurese beruhe, nicht bestätigt werden.

Schrifttum.

Liebreich O. und Langaard A.: Kompend. d. Arzneiverord. 4. Aufl. Berlin 1896.

Ravaut P.: Presse méd. 1920 H. 8.

— „ —: Ann. brasil. Dermat. 10, 739 (1929).

— „ —: J. des Prat. 46 (1932) Ref. Med. Welt 1932, 1831.

Dennie Ch u. Bridge W. Mc: J. amer. med. Ass. 1924, 1804 Arch. of Dermat. 7, 63 (1923).

Ayres Jr. S. u. Andersen N. P.: I. amer. med. Ass. 19. 3. 1938:

Hoffmann E. u. Schreus H. Th.: Münch. med. Wschr. 1923, 1481.

Wendt H.: Fortschr. d. Ter. 1938, 2, 3, 4.

Bernstein E.: Arch. f. Dermat. u. Syph. 1921 Bd. 135.

Billeter: Helv. chem. act. Bd. 1 S. 475 1918.

— „ —: Bd. 6. S. 258, 771, 780 1923.

Lüdecke G.: Forschungsdienst 2. 558. 1936.

Flandin, Ch. Pommeau-Delille, Turiaf, J. et Boyer, J.: Bulletin de la Société de Dematologie et Syphyligraphie 13. 1. 1938. 103.

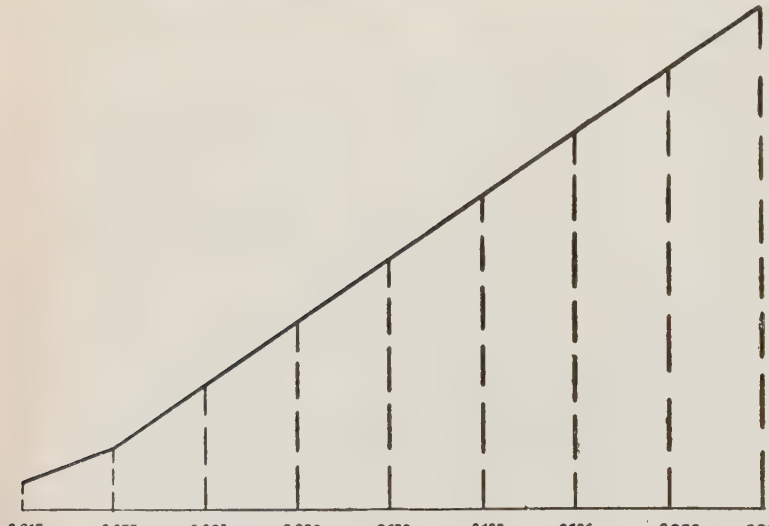
Rothermundt, M.-Richter, M.: Z. für Immunitätsforschungen Bd. 85 1935 S. 106.

Erklärungen zu den Abbildungen.

Bei den Kurven bedeuten die Blockkurven die ausgeschiedenen Harnmengen und zwar ist ein Block die in 12 Stunden ausgeschiedene Urinmenge, die jeweils auf der Abscisse aufgetragen wurde. Auf der Ordinate sind je 5 mm 100 ccm Harn. Die spitzen Kurven sind die Arsenkurven. Auch bei ihnen bedeuten je 5 mm auf der Abscisse je 12 Stunden und auf der Ordinate 0,01 mg AsO_2Na.

Außer in Abb. I, wo nur NTHS gegeben wurde, bezeichnen die Pfeile der oberen Reihe die Salvarsangabe, die der unteren Reihe die NTHS-Spritzen.

Gestrichelte Linien in den Kurven bedeuten ausgefallene Werte.



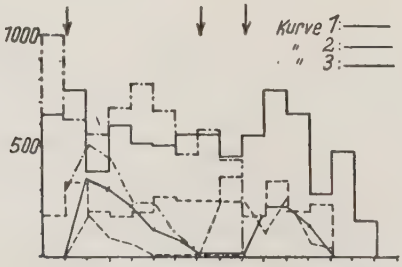


Abb. I

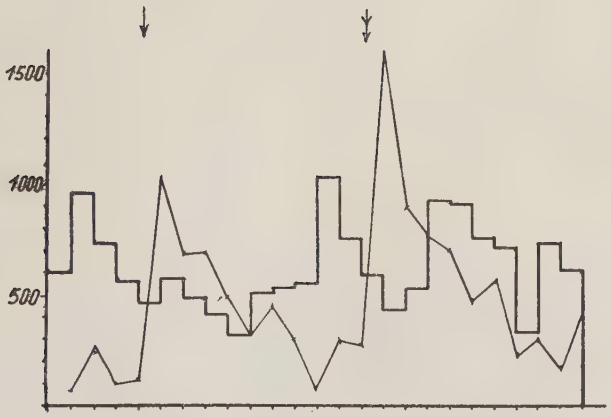


Abb. II

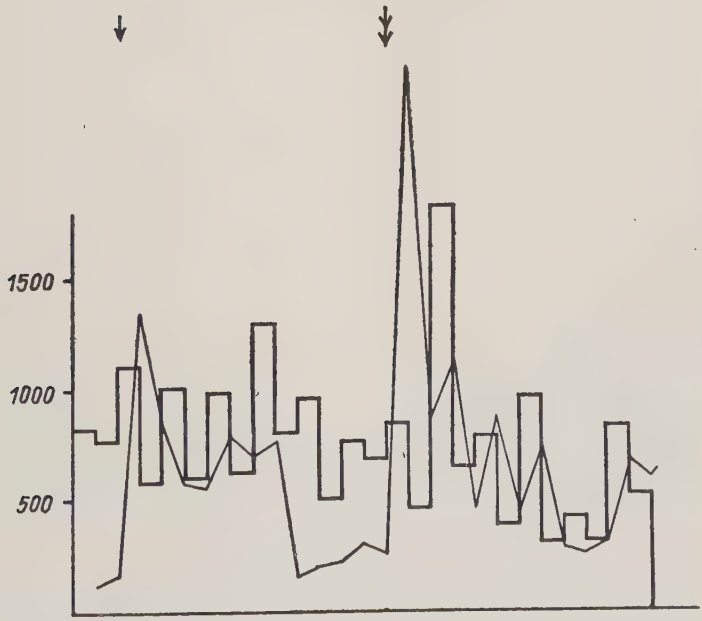


Abb. III

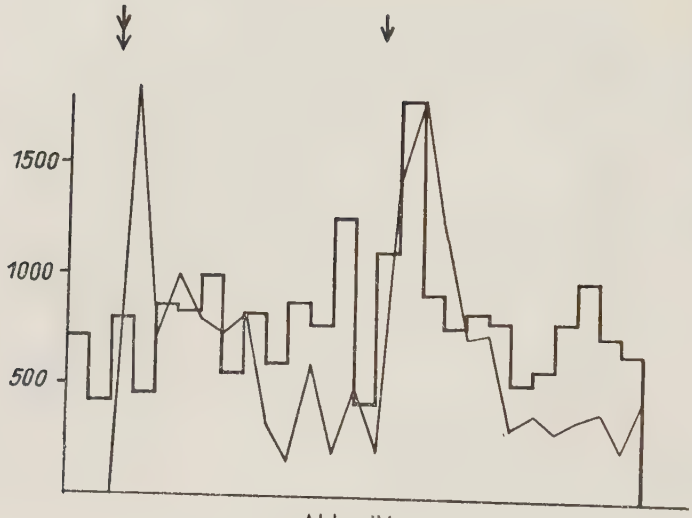


Abb. IV

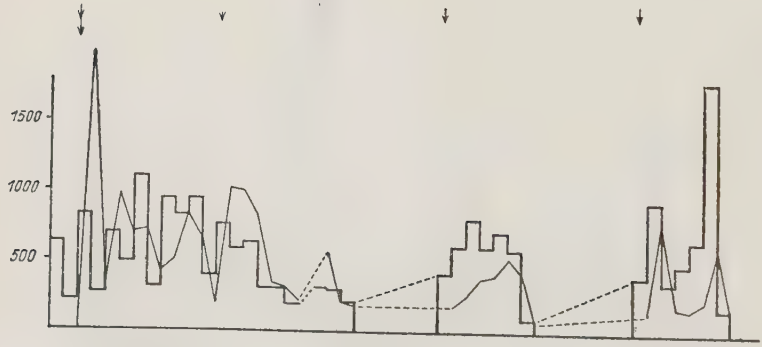


Abb. V

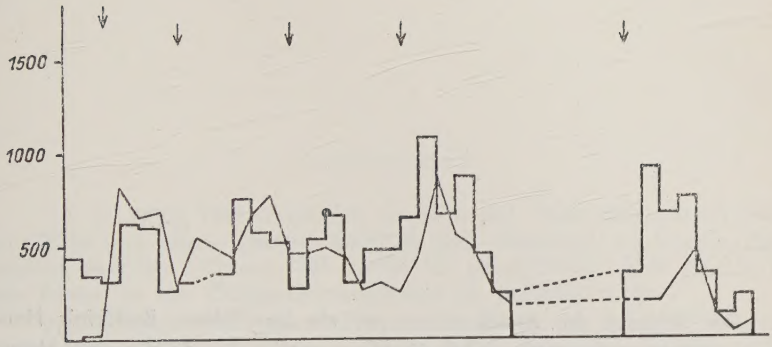


Abb. VI

Am Schlusse der Arbeit ist es mir ein besonderes Bedürfnis Herrn Oberarzt Dozent Dr. med. habil. H. Neumann für die freundl. Ueberlassung des Themas und seine Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit zu danken.

Lebenslauf.

Am 11. März 1915 wurde ich als Sohn des Oberpostinspektors Heinrich Götte und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Schreiber, zu Kruspis, Kreis Hersfeld geboren. Ostern 1931 wurde ich schulpflichtig. 1934 machte ich mein Abitur an der Ziehen-Oberrealschule zu Frankfurt a. M.

Am 1. April 1935 immatrikulierte ich mich an der Johann Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt a. M. in der medizinischen Fakultät. Nach 5-semstrigem Studium bestand ich mein Physikum und nach einem weiteren Studium von 4 klinischen Semestern wurde ich zum Not-Staatsexamen zugelassen, das ich am 16. September 1939 mit Erfolg beendete.

Kurt Götte.